

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 入江 邦泰

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

### 審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学教授	寺内康夫
副査	横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授	古屋充子
副査	横浜市立大学大学院医学研究科消化器腫瘍外科学診療教授	秋山浩利

## 博士の学位論文審査結果の要旨

Enhancement of radiofrequency ablation of the liver combined with transarterial embolization using various embolic agents.

動脈塞栓術を併用したラジオ波焼灼療法における塞栓物質の違いと焼灼域拡大効果の検討

肝細胞癌治療においてラジオ波焼灼療法(RFA)は侵襲の少ない有効な治療であるが、3cm を超える腫瘍においては十分な焼灼による壊死を得ることができず、局所制御が困難なことが少なくない。それは「heat-sink effect」と呼ばれる血流による冷却効果のためであり、RFA を施行する際に病変部を灌流する血流を減少させることは焼灼域拡大につながる事が知られている。これまで焼灼域拡大のために様々な工夫がなされてきたが、肝動脈塞栓療法(TAE)併用 RFA もその一つである。今回動物実験において、様々な塞栓物質を用いてTAE 併用 RFAを施行しその治療効果の評価・検討を行った。

今回生体豚肝に対して、様々な塞栓物質を用いてTAE を施行した直後にRFA を施行した。塞栓物質として、1mm 角ゼラチンスポンジ、1mm 角ゼラチンスポンジとヨード化油性造影剤併用、100-300  $\mu$ m および700-900  $\mu$ m マイクロスフィアを用いて塞栓し、それぞれをグループに分けて検討を行い、RFA 単独をコントロール群として用いて、焼灼域や周囲のうっ血帯に対して肉眼的および病理学的な評価を行った。

結果として、様々な塞栓物質を用いたTAE 併用により、少ない通電時間で広い凝固壊死域を得ることが可能であり、マイクロスフィア間の比較では小さいサイズの方が拡大効果は強く、100-300  $\mu$ m マイクロスフィアはヨード化油性造影剤とゼラチンスポンジ併用とほぼ同等の拡大効果を有していた。また、肉眼的にはヨード化油性造影剤とゼラチンスポンジを併用した病変で区域性のうっ血帯を認めた以外は、大きな差異は認められなかった。病理組織学的には、HE 染色下で壊死部分において肝細胞の核と細胞質の染色濃度の変化が認められ、マイクロスフィアを用いた病変では辺縁の肝実質に微細な血管を塞栓しているマイクロスフィアが確認された。

以上の内容について、論文内容の説明がなされた。説明に続いて以下の質疑応答がなされた。

最初に寺内主査より、①今回の研究に関して、どの程度関与しているのか、②指導した教員はデータ解析や論文の指導に関わったのか、との質問があった。これに対して、①基本的に実験は自分自身が直接従事したが、一部は当教室で以前に施行された実験データを用いて解析を行い、②解析や論文に関して指導を受けた、との回答がなされた。

次に秋山副査より、今回の実験は、動物の正常肝に対して施行しているが、肝細胞癌に対して肝動脈塞栓術のみを施行した際の組織検討はしているか、②正常な肝と肝細胞癌に対して肝動脈塞栓術を施行した際の相違に関しては、どのような考察をしているか、③正常の肝組織および肝細胞癌が存在する肝組織に対して、マイクロスフィアによる肝動脈化学塞栓療法(TACE)を施行し比較したデータは有しているか、④今回の実験で指摘されたように区域性にうっ血領域を形成するということは、腫瘍部以外の正常な領域にも塞栓がなされることになるが、

どの程度の影響があるかデータはあるか、⑤多くの TACE 併用ラジオ波焼灼療法(RFA)においては、文献的にも塞栓後しばらく時間をおいてから RFA を施行する症例が多いが、どのように行っているか、との質問がなされた。

これに対して、①肝動脈塞栓術後のみの組織学的な評価は行っていない、②肝細胞癌が発症している肝組織は、肝硬変に移行していることが多く、肝動脈自体が蛇行・狭小化している場合や肝動脈や門脈の間に短絡路を形成している場合が多く、理論的に塞栓ができていると考えていても結果的には不完全な塞栓となることもある、③実臨床において、肝細胞癌患者に対してマイクロスフィアを用いて肝動脈化学塞栓療法を施行した症例(DEB-TACE)とこれまでの肝動脈化学塞栓療法を施行した症例(Conventional TACE)に関して短期的に検討したデータはあり、両群の治療効果に相違はないという結果であった。④DEB-TACE と Conventional TACE との比較では、有意差はないが DEB-TACE の方が肝障害を起こしにくいという結果であった。TACE による肝障害に関しては今回示されたような区域性のうっ血領域が関わっていると考えられ、その点では DEB-TACE が優位性を有する治療といえる。ただし、それを組織学的な評価を行ってはおらず、今後の検討項目である。⑤我々の手法としては、塞栓直後に RFA を施行する。報告としては、塞栓後数日から 2 週間以内に RFA を追加施行することが多い。ただ、塞栓後に時間経過することにより塞栓物質による効果が減弱し、血流が再灌流したり、また新たな短絡路が形成され、塞栓効果が弱くなったりする可能性があるため、直後に施行している、との回答がなされた。

次に古屋副査より、①52 病変作成し評価ができたのは 38 病変であった。このような結果になったことに対する考察はあるか、②実臨床では、腫瘍は焼灼するが、可能な限り非腫瘍部分には焼灼がなされないように工夫する必要がある。それらをマイクロスフィアのサイズの使い分けなどでどのようにしていくのか、③実臨床におけるマイクロスフィアによる塞栓効果を確認していくにあたって、やはり塞栓後の組織学的評価を行っていくのが有用であると考えているが、どう考えるか、との質問がなされた。

これに対して、①実臨床であれば、超音波下での腫瘍の同定や穿刺後の CT での穿刺針の位置確認など、詳細に状況確認を行いながら施行している。ただ、今回は肉眼的に直視下で肝臓を目視しながら穿刺するのみであり、穿刺の深度などに関する検討が足らなかった部分が評価不能病変につながったと考えている。②理論上はマイクロスフィアの方がより微細な血管に塞栓していくと考えていたが、凝集しその後再分布するような特徴も有しており、均一な塞栓も予想通りに行うのは難しい。そのため、現状ではサイズの使い分けにより塞栓効果をコントロールする有用な手段は有していない。③指摘の通り塞栓状況などを確認するにあたって組織学的な評価を行うことは有用であると考えている。塞栓後の肝生検は倫理的な部分で問題もあるため、塞栓後に肝切除を加えたような症例での腫瘍部および正常肝組織における塞栓効果を検討することも今後検討できればと考えている、との回答がなされた。

最後に再度寺内主査より、①動物実験において、組織学的な評価を行うのであれば、経時的な変化も検討するべきではなかったか、また、肝障害に関する評価はしなかったのか、②実際の

臨床においては、治療後の局所再発と異所再発に関しては、どちらが予後を規定するかと考えるか、今後どのような対策をとっていかと考えているかとの質問がなされた。

これに対して、①指摘された通り経時的な変化や肝障害における評価もするべきであり、今後の検討課題と考える。②予後を規定するのは異時異所再発病変と考える。それに対する根本的な治療に関しては、今後の検討課題である、との回答がなされた。

また、総括として、この研究に関してはより経時的な変化を追わなければ、患者にとって有益な治療になりうるとは断定できないため、より検討を深めるように指導がなされた。

以上、その他いくつかの質問がなされたが、いずれに対しても適切な返答がなされた。

上記の結果、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値する研究であると判断された。